

TESTOSTERONE-5 ALPHA-REDUCTASE INHIBITOR

PUB. NO.: 11-189540 [JP 11189540 A]  
PUBLISHED: July 13, 1999 (19990713)  
INVENTOR(s): KUBO MICHITOKU  
MATSUDA HIDEAKI  
IINUMA MUNEKAZU  
APPLICANT(s): EAG KK  
KUBO MICHITOKU  
MATSUDA HIDEAKI  
DOI HIROO  
APPL. NO.: 09-360109 [JP 97360109]  
FILED: December 26, 1997 (19971226)

ABSTRACT

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject inhibitor having strongly suppressing and inhibiting actions on formation of dihydrotestosterone and excellent safety free from side effects, by including Piper Methysticum or its extract as an active ingredient.

SOLUTION: This inhibitor comprises Piper Methysticum (a plant of the genus Piper of the family Piperaceae, called 'Kaba' or 'Kawa' in Japanese, herbaceous bush distributed in the Oceania district) or its extract as an active ingredient. The inhibitor can be used as it is or formulated with a component useful for a cosmetic, a quasi medicine, a medicine or the like and used. Preferably the inhibitor contains 0.0001-20 wt.% calculated as a dried solid content of the plant in the whole composition. The inhibitor is effective for preventing and treating alopecia, pimple, prostatic hypertrophy, prostatic cancer or the like.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-189540

(43) 公開日 平成11年(1999) 7月13日

(51) Int.Cl.<sup>8</sup>  
A 6 1 K 35/78

識別記号  
ACV  
ADA  
AED

F I  
A 6 1 K 35/78

ACVC  
ADA  
AED

7/00

7/00

K  
Y

審査請求 未請求 請求項の数3 OL (全 5 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-360109  
(22) 出願日 平成9年(1997)12月26日

(71) 出願人 598001043  
イー・アー・シー株式会社  
大阪府大阪市中央区谷町7丁目6番26号  
(71) 出願人 598001054  
久保 道徳  
大阪府堺市晴美台2丁目21番8号  
(71) 出願人 598001065  
松田 秀秋  
大阪府羽曳野市はびきの4-14-23  
(71) 出願人 598001076  
土井 啓雄  
大阪府大阪市天王寺区勝山2丁目2-10  
(74) 代理人 弁理士 辻本 一義

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 テストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤

(57) 【要約】

【解決手段】 ビパーメチシム(Piper Methysticum) またはその抽出物を有効成分として含有するものとしており、皮膚外用剤や経口投与剤とすることができる。

【効果】 テストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害活性に優れたものであり、皮膚外用剤、経口投与剤などとして好適に使用することができ、脱毛症、ニキビ(尋常性ざ瘡)、前立腺肥大症、前立腺癌などの予防、治療に有用なものとなる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ビパーメチシム(Piper Methysticum)またはその抽出物を有効成分として含有することを特徴とするテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤。

【請求項2】 皮膚外用剤であることを特徴とする請求項1記載のテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤。

【請求項3】 経口投与剤であることを特徴とする請求項1記載のテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、脱毛症、ニキビ(尋常性ざ瘡)、前立腺肥大症、前立腺癌などの予防、治療に有用なテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】男性ホルモンの一種であるテストステロンは、還元酵素であるテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼにより還元され、ジヒドロテストステロンとなる。この生成されたジヒドロテストステロンは蓄積し、毛根を萎縮させ、脱毛を誘発する原因となることが知られている。従って、ジヒドロテストステロンの生成を抑制または阻害することにより、脱毛を予防、治療できると考えられている。

【0003】また、ジヒドロテストステロンの生成が高まると、皮脂分泌能が亢進し、ニキビ(尋常性ざ瘡)が発症することも知られている。従って、ジヒドロテストステロンの生成を抑制または阻害することにより、ニキビを予防、治療できると考えられている。

【0004】さらに、ジヒドロテストステロンの生成が高まることで、前立腺肥大症、前立腺癌が発症することも知られており、ジヒドロテストステロンの生成を抑制または阻害することにより、前立腺肥大症、前立腺癌を予防、治療できると考えられている。

【0005】これらの考えをもとに、現在種々のテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤が開発されてきている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上記従来のテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤は、ジヒドロテストステロンの生成を抑制または阻害する作用が弱かったり、副作用が生じたり、安全性に乏しかったりするという課題を有していたので、これらの課題を有することのないテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤の開発が望まれていた。

【0007】そこで、本発明は、ジヒドロテストステロンの生成を抑制または阻害する作用が強く、副作用が少なく、より安全性に優れたテストステロン-5 $\alpha$ -レダ

クターゼ阻害剤を提供することを目的としてなされたものである。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、天然由来の安全性に優れた薬物を鋭意研究した結果、特定の植物またはその抽出物を有効成分とするテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤を新たに見出した。

【0009】すなわち、本発明のテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤は、ビパーメチシム(Piper Methysticum)またはその抽出物を有効成分として含有するものである。

【0010】本発明で用いられるビパーメチシムは、コショウ科コショウ属の植物で、和名を「カバ」あるいは「カワ」と称され、オセアニア地方に分布する草本性低木である。その根あるいは根茎をポリネシア人やメラネシア人の間では「カワカワ飲料」として伝統的な儀式や行事の際に飲用されるものであるが、そのメラニン産生促進効果については知られていなかった。本発明においては、この植物を構成する部位全てまたは葉、茎、根、根茎、花などの一部をそのまま用いることができ、これらを乾燥した後、粉碎して粉末状にして用いることもできる。

【0011】また、本発明においては、この植物の抽出物を用いることもできる。抽出物を得る方法としては、例えばこの植物の葉、茎、根、根茎、花などを、水および/または親水性有機溶媒からなる抽出溶媒を用いて抽出液を得る方法、さらにこのような抽出液から凍結乾燥、噴霧乾燥、減圧留去などにより粉末を得る方法などが挙げられる。親水性有機溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどの炭素数が1~4の低級アルコール、アセトンなどが挙げられる。特に、エタノールが好ましい。これらの溶媒は単独でも、2種以上を組み合わせ使用してもよい。また、水とこれらの親水性有機溶媒を混合して使用してもよい。好ましい抽出溶媒としては、含水アルコールが挙げられ、特に含水エタノールが好ましい。これらの抽出溶媒の使用量は特に制限されないが、例えばエキス剤、チンキ剤などを製する際に用いられる冷浸法、温浸法、パーコレーション法などを適用することができる。

【0012】得られた抽出液はそのまま、またはさらに濃縮したり、希釈したり、精製したりして用いることができる。さらに、これらの抽出液や粉末を、カラムクロマトグラフィーなどを用いて精製することにより、単一成分としたものを用いることもできる。

【0013】

【発明の実施の形態】本発明のテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤は、そのまま使用してもよいが、通常の化粧品、医薬部外品、医薬品などに用いられる成分と混合したものとすることができる。この場合、前記植物またはその抽出物は、全組成中に植物の乾燥固形分

(抽出物の場合は抽出に用いた植物の乾燥固形分)として0.0001~20重量%、好ましくは0.01~10重量%含有したものとすることができる。

【0014】このようにして得られる本発明のテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤は、例えば経口投与、局所投与などの方法で用いることができるが、皮膚外用剤として皮膚に塗布するのが簡便であり好ましい。ここで、皮膚外用剤としては、軟膏剤、リニメント剤、ローション剤などの薬用外用剤、クリーム、化粧水、乳液、ファンデーション、油性化粧料、パック剤、皮膚洗浄剤などが挙げられる。

【0015】これらの皮膚外用剤は、通常の方法によって製造することができる。その際には、前記植物またはその抽出物のほか、通常の皮膚外用剤に用いられる成分、例えば油剤、界面活性剤、保湿剤、薬効成分、アルコール類、防腐剤、増粘剤、色素、香料などを、本発明の効果を損なわない範囲で適宜組み合わせ合わせて配合することができる。

【0016】次に、本発明のテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤に含有するビパーメチシム抽出物のテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害作用について説明する。

(ビパーメチシム抽出物の調製) ビパーメチシムの乾燥根茎を粉碎した後、10倍量の50%エタノールで2時間、2回熱時抽出した。抽出液を熱時ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、凍結乾燥を施して、乾燥50%エタノール抽出エキス(以下、PM-extと略記する)を11.5%の収率で得た。

(テストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害作用) 上記で得られた抽出エキスについて、テストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害作用を調べた。

#### 1. 酵素液(S-9)の調製

24時間絶食した5週齢のS1c:SD系雄性ラットの肝臓を氷冷したクレープスーリンガー液で灌流した。これに5倍量の氷冷したトリス-塩酸緩衝液(10mM、pH7.2)を加えホモナイズし、900rpmで10分間遠心分離した。この上清を5,000rpmで10分間遠心分離し、さらに上清を酵素液(S-9)とし、-80°Cで凍結保存した。

#### 2. テストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害作用

トリス-塩酸緩衝液(10mM、pH7.2)1.0ml、テストステロン(500 $\mu$ g/ml)0.3ml、試験液0.2mlおよび酵素液1.0mlを混和し、NADPH(0.77mg/ml)0.5mlを加え、37°Cで30分間インキュベートした。ジクロロメタン5mlを加えて反応を停止させ、内部標準物質(0.1mg/ml p-ヒドロキシ安息香酸-n-ヘキシルエステル)0.5mlを加え、10分間振とうし、3,000rpmで10分間遠心分離した。上清を除去した後、ジクロロメタン層を留去し、これにメタノール5mlを加えて高速液体クロマトグラフィー(HPLC)用サンプルとした。HPLC測定は、内部標準物質法を用いて行い、阻害率(%)を次式から求めた。結果を表1に示す。

【0017】

【数1】

$$\text{阻害率 (\%)} = \frac{\text{試験液を加えたときのテストステロン量} - \text{コントロール30分のテストステロン量}}{\text{コントロール0分のテストステロン量} - \text{コントロール30分のテストステロン量}} \times 100$$

コントロール0分のテストステロン量: トリス-塩酸緩衝液、テストステロン、試験液および酵素液を混和した後、NADPHを加える前に、ジクロロメタンを加えて反応を起こさないようにした時のテストステロン量

コントロール30分のテストステロン量: 試験液の代わりに、50%エタノール溶液を用いて、反応を行った時のテストステロン量

【0018】

【表1】

被検体	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	阻害率 (%)
PM-ext	200	11.2
	500	24.3
	1000	36.8
	2000	62.3

【0019】表1から明らかなように、ビバーメチシム抽出物はテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害作用を示した。

【0020】

【実施例】(実施例1)表2に示す組成のエモリエントクリームを常法により製造した。

【0021】得られたクリームは、テストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害作用に優れたものであり、脱毛症およびニキビなどを改善することができた。

【0022】

【表2】

組	成	(重量%)
ステアリン酸		2.0
ステアリルアルコール		7.0
還元ラノリン		2.0
スクワレン		5.0
オクチルデカノール		6.0
ポリオキシエチレンセチルエーテル		3.0
親油性モノオキシステアリン酸グリセリン		2.0
香料		0.3
防腐剤、酸化防止剤		適量
プロピレングリコール		5.0
PME-ext		1.0
精製水		全体で100となる量

【0023】(実施例2)表3に示す組成のエモリエントローションを常法により製造した。

【0024】得られたローションは、テストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害作用に優れたものであり、脱毛

症およびニキビなどを改善することができた。

【0025】

【表3】

組	成	(重量%)
ステアリン酸		0.2
セタノール		1.5
ワセリン		3.0
ラノリンアルコール		2.0
流動パラフィン		10.0
ポリオキシエチレンモノオレイン酸エステル		2.0
香料		0.3
グリセリン		3.0
プロピレングリコール		5.0
トリエタノールアミン		1.0
PME-ext		1.0
精製水	全体で100となる量	

## 【0026】

【発明の効果】本発明のテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤は、以上に述べたように構成されており、テストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害活性に優れた

ものであり、皮膚外用剤、経口投与剤などとして好適に使用することができ、脱毛症、ニキビ（尋常性ざ瘡）、前立腺肥大症、前立腺癌などの予防、治療に有用なものとなる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

A61K 7/06  
9/06

識別記号

ADU

FI

A61K 7/06  
9/06

ADUG

(72)発明者 久保 道徳  
大阪府堺市晴美台2丁21番8号

(72)発明者 松田 秀秋  
大阪府羽曳野市はびきの4-14-23  
(72)発明者 飯沼 宗和  
岐阜県岐阜市宇佐4丁目3番地7号